

慢变刺激下神经元的阵发放电

朱俊玲^{1,2}, 沈强¹, 蒋大宗¹

(1. 西安交通大学生物医学工程研究所, 陕西 西安 710049;

2. 第四军医大学全军神经科学研究所, 陕西 西安 710032)

摘要:通过对 H-H 方程 Hopf 分叉的数值计算以及神经元放电的仿真研究, 从理论和仿真实验两方面都证明了慢变刺激可以引起神经元的阵发放电. 结果提示, 足够大的突触慢反应可以引起神经元的阵发放电和/或超常兴奋, 这或许正是某些疾病(如癫痫)突发的原因。

关键词: H-H 模型; Hopf 分叉; 神经元; 阵发放电; 慢变刺激

中图分类号: Q811.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-6737(2001)04-0632-05

长期以来, 人们普遍认为只有变率足够大的刺激信号才能引起神经元的兴奋^[1]. 也有人认为突触部位的慢时程反应仅仅是快突触传递功效的一种调节^[2]. 同时, 在医学实验和模型仿真中也大多采用脉冲型刺激信号, 缺乏关于慢变信号对神经元作用的研究. 实际上, 在外周和中枢神经系统都可见到发生缓慢、时程达数秒或数分钟的慢突触后电位^[2], 很多疾病状态也与慢突触反应有关^[3]. 所以, 慢刺激或突触慢反应对神经元的作用应该引起更多的重视。

分叉描述动力学系统行为的定性变化, 在分析系统中有重要的作用. 产生单个动作电位以及从静息转为周期放电都是神经元动力学的典型分叉现象. 其中, Hopf 分叉是神经元动力学中最重要的分叉, 描述了周期活动的开始或结束. 我们选用经典的神经元模型 Hodgkin-Huxley 方程(简称 H-H 方程)^[4], 从分叉理论和仿真实验两方面对神经元的放电情况进行了研究。

1 H-H 方程

H-H 方程描述了可兴奋细胞的局部膜特性, 是一四维微分动力系统, 如下:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{c} \{ I - [G_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + G_K n^4 (V - V_K) + G_L (V - V_L)] \} \quad (1)$$

$$\frac{dm}{dt} = \varphi [- (a_m + \beta_m) m + \alpha_m] \quad (2)$$

$$\frac{dh}{dt} = \varphi [- (\alpha_h + \beta_h) h + \alpha_h] \quad (3)$$

$$\frac{dn}{dt} = \varphi [- (\alpha_n + \beta_n) n + \alpha_n] \quad (4)$$

$$\varphi = 3 \frac{7-6.3}{10} \quad (5)$$

收稿日期: 2001-04-18

基金项目: 国家自然科学基金(39900037)资助

作者简介: 朱俊玲, 1965年生, 博士生, 电话: (029)2668774, E-mail: zjljt@263.net

其中各项的含义为: G_{Na} [$120 \text{ m} \cdot \text{mho}/\text{cm}^2$], 最大钠离子导纳; G_K [$36 \text{ m} \cdot \text{mho}/\text{cm}^2$], 最大钾离子导纳; G_L [$0.3 \text{ m} \cdot \text{mho}/\text{cm}^2$], 漏离子导纳; V_{Na} [115 mV], 钠离子平衡电位; V_K [-12 mV], 钾离子平衡电位; V_L [10.599 mV], 漏离子平衡电位; c [$1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$], 膜电容; T ($^\circ\text{C}$), 温度; φ , 热系数, 用来对不同温度下的结果进行校正; V (mV), 膜电位; m, h, n , 导纳变量; α, β , 导纳变量系数, 表达式参见文献[4]。而电流 I ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$), 既可以看作是外部施加的刺激电流, 也可以看作是内部的突触电流, 本文用作分叉参数。

2 Hopf 分叉理论基础

对于含参数动力系统 $\dot{X} = F(X, \mu)$, Hopf 分叉应满足下列条件^[5]:

(1) $F(X_0, \mu_0) = 0$

(2) 雅可比矩阵 $D_x F$ 在 (X_0, μ_0) 处有一对纯虚特征值, 而且其他特征值具有非零实部。

(3) 在临界参数 μ_0 附近, 有一对特征值 $r(\mu) \pm i\omega(\mu)$, 实部满足 $r'(\mu_0) \neq 0$

由于 H-H 方程的复杂性, 只能用数值方法计算其 Hopf 分叉。可先用牛顿迭代法求出平衡点, 再求出方程的雅可比矩阵在平衡点的特征值, 最后判断特征值是否满足 Hopf 分叉条件。或者利用 Hurwitz 定理判定雅可比矩阵的特征方程的稳定性, 可参看文献[6]。

3 结 果

3.1 H-H 方程的 Hopf 分叉结构

温度 $T = 18.5^\circ\text{C}$ 时, H-H 方程的 Hopf 分叉结构在 $I-V$ 平面上的投影如图 1。

图 1 中的符号表示, uH: 亚临界 Hopf 分叉, sH: 超临界 Hopf 分叉, dc: 周期鞍结分叉, 分叉图清楚地描述出神经元周期活动开始和结束的情况, 以及振幅与电流 I 的关系。

3.2 慢变刺激作用下神经元放电的仿真

用 MATLAB SIMULINK 对慢变刺激下的神经元放电进行仿真。慢变刺激电流采用斜率很小的斜坡信号以及频率很低的半波正弦信号, 其中斜坡信号斜率为 $0.02 \mu\text{A}/\text{cm}^2 \cdot \text{ms}$, 半波正弦信号的频率为 0.05 Hz 、振幅为 $30 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 。

温度 $T = 18.5^\circ\text{C}$ 时, 慢变刺激下神经元的阵发电如图 2。

图 2 中, 两种慢变刺激都产生了长时程的阵发电, 阵发电的开始在 uH 分叉点、结束在 sH 分叉点或 dc 分叉点。需要说明的是, 图中实际阵发电的开始都滞后于 uH 分叉点, 这是由于 Hopf 分叉形成的椭圆形阵发电有一种“慢经过效应”[Arnold et al. 1994]。

图 2 中两种阵发电的波幅和频率随刺激电流变化而变化。这是因为周期振荡的振幅和频率与刺激电流 I 或平衡点有关, 刺激电流越大, 平衡点的电位越高, 周期振荡的振幅就越小,

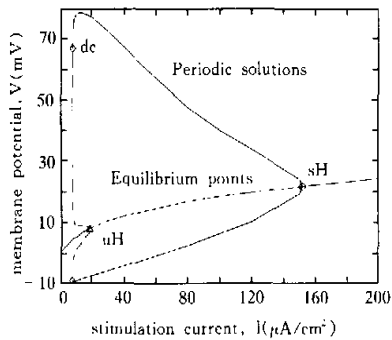


Fig. 1 Bifurcation diagram of the H-H equations on the $I-V$ plane. $T = 18.5^\circ\text{C}$. Nomenclature: uH - subcritical Hopf, sH - supercritical Hopf, dc - double cycle. Solid lines represent stable periodic solutions and equilibrium points. Dashed lines represent unstable periodic solutions and equilibrium points

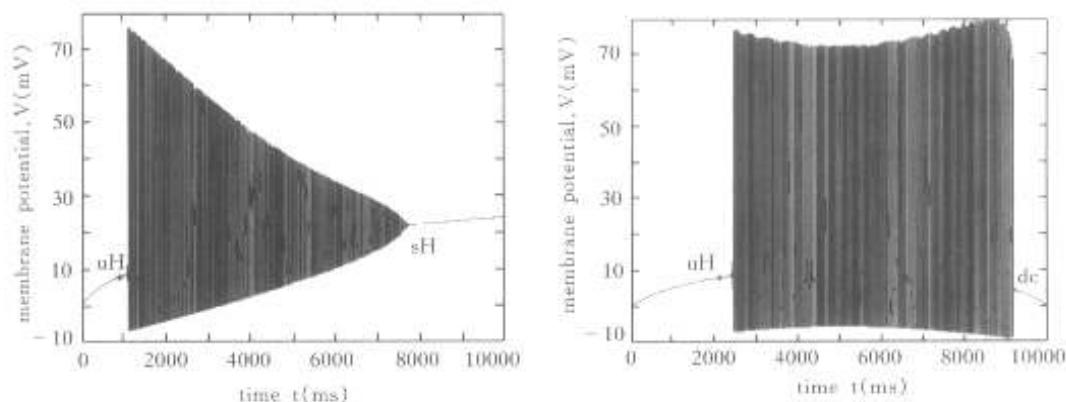


Fig.2 Bursting of H-H model neuron under slow wave stimulation. $T = 18.5^{\circ}\text{C}$. Left, bursting by ramp current stimulation (which slope is $0.02\mu\text{A}/\text{cm}^2 \cdot \text{ms}$). Right, bursting by half-sine-wave current stimulation (which frequency is 0.05Hz and amplitude is $30\mu\text{A}/\text{cm}^2$) uH - subcritical Hopf bifurcation, sH - supercritical Hopf bifurcation, dc - double cycle bifurcation

频率就越高。

3.3 温度对分叉和阵发放电的影响

温度不影响 H-H 方程的平衡点,但对分叉结构却有很大的影响,如图 3。

图 3 中,随着温度的升高,产生周期活动的参数范围越来越小。实际上,达到和超过 29°C 时, H-H 方程就已经没有 Hopf 分叉点了,这时的慢变刺激就不能再引起 H-H 神经元的阵发放电了。

4 讨论和结论

传统认为,发生动作电位不但要求刺激达到一定的强度,而且要求刺激强度的变率足够大,否则即使刺激达到很大的强度,也不能引起动作电位发生。此现象称为适应性 (accommodation)^[1]。而我们对 H-H 方程 Hopf 分叉的数值计算以及神经元放电的仿真研究

说明,变率小的慢刺激能够引起神经元的阵发放电。这是对传统观点的补充。

同时,我们的结果也说明,突触慢反应本身可以引起神经元的阵发放电,而不仅仅是对突触功效的一种调节,只要突触慢反应足够大。这也是对突触慢反应作用的一种新的认识。

此外,我们的结果还提示,时程较长、强度较大的兴奋性突触后电流或许正是某些疾病发作的原因。比如癫痫的发作就在很多方面与此有关。首先,癫痫发作时,脑细胞的阵发性放电,通常由较持久的兴奋性突触后电位 (EPSP) 引起,阵发性去极化漂移 (PDS) 的产生反映出比正常 EPSP 大 5~10 倍的突触传递^[2]。其次,脑电 (EEG) 是大脑神经元突触后电位的综合,睡眠

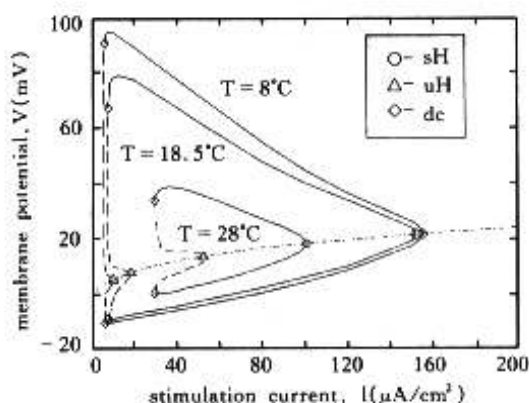


Fig.3 Bifurcation diagrams of the H-H equations on the $I-V$ plane at different temperatures. Nomenclature: uH - subcritical Hopf, sH - supercritical Hopf, dc - double cycle

中的慢波反映了时程较长的突触后电流的作用,也与癫痫发作有密切的关系。国外有些学者认为睡眠对颞叶癫痫发作有诱发作用,发现脑电图的异常放电率可由觉醒时的30%提高到睡眠期的98%^[7]。Shouse^[8]论述了慢波睡眠促进癫痫放电传播而快眼动睡眠抑制癫痫放电传播的生理学基础。国内学者的研究证实,癫痫患者在睡眠中两侧慢波不对称,患侧慢波波幅高于健侧^[9]。这些结果都强烈地提示,癫痫由发作间状态变成癫痫发作的机制,正是由于延长和增强的兴奋性突触电流所引起的长时程阵发放电所致。

温度越高,引发周期振荡的刺激电流的范围越小。正常体温条件下,H-H方程没有Hopf分叉点,慢变刺激不会引起神经元的长阵发放电,这实际上符合人体的正常生理需要,否则极易引起超常兴奋或不正常的长时程放电。而低温情况下(如18.5°C)的阵发放电或许可以成为某些低温条件下神经功能出现紊乱的一个理论解释。

目前的结果虽不足以说明正常体温下的癫痫发作,但足以说明慢变刺激引起长时程阵发放电的能力,我们可进一步考虑其它参数和病理条件对分叉行为的影响,寻找正常体温条件下H-H方程发生分叉的可能,为我们提出的癫痫突发的可能机制提供更合理的理论依据。

参考文献:

- [1] 陈宜张,臧益民. 医学生理学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1992.19-20.
- [2] 韩济生. 神经科学原理[M]. 第2版. 北京:北京医科大学出版社,1999.1089-1095.
- [3] Trist DG. Excitatory amino acid agonists and antagonists: pharmacology and therapeutic applications[J]. *Pharmaceutica Acta Helvetica*. 2000,74:221-229.
- [4] Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve[J]. *J Physiol*. 1952,117:500-544.
- [5] 周纪卿,朱因远. 非线性振动[M]. 西安:西安交通大学出版社,1998.350.
- [6] Fukai H, Doi S, Nomura T, Sato S. Hopf bifurcations in multiple parameter space of the Hodgkin-Huxley equations I. Global organization of bistable periodic solutions[J]. *Biol Cybern*. 2000,82:215-222.
- [7] 沈鼎烈. 临床癫痫学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1994.73.
- [8] Shouse MN, Farber PR, Staba RJ. Physiological basis: how NREM sleep components can promote and REM sleep components can suppress seizure discharge propagation[J]. *Clinical Neurophysiology*. 2000,111(s2):9-18.
- [9] 乔慧,谭郁玲. 颞叶癫痫病人睡眠 EEG 放电规律的探讨[J]. 临床脑电学杂志,1998,7(3):155-158.

BURSTING OF NEURONS UNDER SLOW WAVE STIMULATIONZHU Jun - ling^{1,2}, SHEN Qiang¹, JIANG Da - zong¹*(1. Institute of Biomedical Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China;**2. Institute of Neuroscience of PLA, 4th Military Medical University, Xi'an 710032, China)*

Abstract: Hopf bifurcation of the H - H equations was computed by numerical methods and bursting of neurons were studied by simulation. It is shown that slow wave can induce bursting. The results prompt that bursting or ultraexciting of neurons can be induced by slow time - course EPSC/ EPSP when it is big enough. And it is maybe just the seizure reason of some diseases (such as epilepsy).

Key Words: H - H model; Hopf bifurcation; Neuron; Bursting;
Slow wave stimulation